Beitrag

zur

Kenntniss des Cinchonins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VON DER PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

der

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

GENEHMIGT

und

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN

am 21. Juni 1893

von

Wladimir Rosenstein

AUS SIMFEROPOL (KRIM).

OPPONENTEN:

Hr. Cand. phil. G. Bachrach.
- „ „ C. Fauvet.
- Drd. phil. S. Wischewiansky.

BERLIN.

BUCHDRUCKEREI VON FUNCKE & NAETER

KÖPENICKER STRASSE 114.

Seinen lieben Eltern

in

steter Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535707_0242

Einleitung.

Die schon seit der Mitte des 17. Jahrhunderts als Arzneimittel gebräuchlichen Chinarinden sind überaus häufig zum Gegenstande chemischer Forschung gemacht worden. Von den darin aufgefundenen Alkaloïden sind am besten Cinchonin, Cinchonidin, Chinin und Chinidin untersucht worden, aber trotz der umfangreichen Arbeiten von Weidel, Wischnegradsky, Königs, Skraup, Hesse u. a. ist es bis jetzt nur gelungen, festzustellen, dass die Moleküle der genannten Basen zwei Komplexe enthalten, von denen der eine aus einem Chinolinring besteht, in welchem der andere in γ-Stellung substituirend eingetreten ist.

Was diesen zweiten Komplex betrifft, so sind für die Konstitution desselben verschiedene Hypothesen[1]) aufgestellt worden, ohne dass es bis jetzt gelungen wäre, die Struktur desselben mit Sicherheit zu ermitteln. — Ebensowenig Positives weiss man über das Wesen des darin enthaltenen Stickstoffatoms. Es ist sogar noch nicht sicher, ob dasselbe sekundär oder tertiär gebunden ist, denn einerseits liefert das Cinchonin mit Jodmethyl ein tertiäres Ammoniumjodid[2]), andererseits entsteht aus Cinchonin bei der Oxydation mit Chromsäure eine sekundäre Base Cincholoipon (Skraup).

[1]) Skraup, M. für Chemie. 7, 517 . 9, 783 . 10, 39, 51, 65, 220 etc.; Königs (z. Th. mit Comstock) Ber. 17, 1984, 18, 1219, 2379 . 22, 622 . 21, 1424, 2167 . 23, 2669, 3144 . 25, 1539,26, 713.

[2]) Claus und Müller, Ber. 13, 2290, 2294.

Auch die Frage, ob der Stickstoff mit einer Methylgruppe verbunden ist, blieb lange Zeit unentschieden, bis es Königs[3]) gelang, die Abwesenheit derselben zu beweisen. Er fand nämlich, dass sich die Hydroxylgruppe im zweiten Komplex des Cinchonins durch Chlor ersetzen lässt: durch Entziehung des Chlorwasserstoffs entsteht eine neue Base Cinchen, die beim Behandeln mit koncentrirter Bromwasserstoffsäure Ammoniak verliert und in Apocinchen übergeht, das ebensoviel Kohlenstoffatome enthält, wie das Cinchonin.

$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_9H_6N - C_{10}H_{15}NOH} \longrightarrow \underset{\text{Cinchoninchlorid}}{C_9H_6N - C_{10}H_{15}NCl} \longrightarrow$$

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_9H_6N - C_{10}H_{14}N:} \quad \underset{\text{Cinchen}}{C_9H_6N - C_{10}H_{14}N} + H_2O =$$

$$\underset{\text{Apocinchen.}}{C_9H_6N - C_{10}H_{12}OH} + NH_3$$

Es schien von Interesse, die Thatsache, dass das Stickstoffatom im zweiten Komplex nicht methylirt ist, auf einem anderem Wege zu bestätigen.

Die Frage musste sich beantworten lassen, wenn es gelang, dieses Stickstoffatom durch erschöpfende Methylirung aus dem Alkaloïd zu entfernen. Claus[4]) hat bereits beobachtet, dass Cinchoninmethyljodid beim Behandeln mit Alkali in Methylcinchonin übergeht. Da das Aethylcinchonidin, welches dem Methylcinchonin ganz analog ist, bei der Oxydation mit Chromsäure dieselbe Cinchoninsäure liefert, welche aus Cinchonin selbst entsteht, so schloss Claus, dass die zuerst addirte Alkylgruppe am Stickstoff des zweiten Komplexes haftet. Ferner gelang es Claus durch Behandeln des Methylcinchonins mit Jodmethyl ein weiteres Additionsprodukt

[3]) Königs und Comstock, Ber. 20, 2674.

[4]) Siehe experimentellen Theil.

zu erhalten — das Methylcinchoninjodmethylat. Eine weitere Untersuchung in dieser Richtung wurde von dem genannten Forscher nicht unternommen.

Die Abspaltung eines Stickstoffes in Form von Trimethylamin schien aber noch andere Bedeutung haben zu können. Während diese Reaktion bei einer ganzen Reihe von basischen Pflanzenstoffen durchgeführt worden ist, ist von den Alkaloïden, welche zwei Stickstoffatome enthalten, bisher nur das Strychnin und zwar mit negativem Erfolge in dieser Richtung untersucht worden.

Wie aus den Untersuchungen von Feer und Königs[5]), Döbner und Möller[6]), E. Fischer und Steche[7]) folgt, liefern das Tetrahydrochinolin, sowie einige Derivate desselben, beim Behandeln mit Jodmethyl jodwasserstoffsaure Salze der entsprechenden Methylderivate, welche letztere sich wiederum mit Jodmethyl vereinigen. Die daraus durch Silberoxyd erhaltenen Methylhydroxyde spalten beim Destilliren Methylalkohol ab, unter Rückbildung der monomethylirten Basen.

Somit scheinen die Dimethyltetrahydrochinolinringe nicht existenzfähig zu sein. Wäre also der zweite Komplex im Cinchonin in der That, wie man das bis vor ganz kurzer Zeit fast allgemein annahm, ein hydrirter Chinolinring, so könnte man die Existenz eines Dimethylcinchonins, wo beide Methylgruppen am Stickstoff des zweiten Komplexes angelagert wären, kaum erwarten. — Zur Beantwortung dieser Fragen habe ich auf Veranlassung des Herrn Dr. Freund die vorliegenden Versuche angestellt, welche zu folgenden Resultaten führten:

Es gelang, nacheinander drei Methylgruppen in das Molekül des Cinchonins einzuführen, und es konnte der Beweis erbracht werden, dass alle drei Methyl-

[5]) Ber. 18, 2388.
[6]) Lieb. Ann. 242, 314.
[7]) Lieb. Ann. 242, 348.

gruppen an ein und dasselbe Stickstoffatom und zwar an dasjenige des zweiten Komplexes herantreten. Das Endprodukt der Methylirung zerfällt bei der Behandlung mit Alkali in Trimethylamin und eine nur noch ein Stickstoffatom enthaltende Verbindung.

Die Alkaloïde, welche bis jetzt in ähnlicher Weise abgebaut worden sind, sind entweder sekundäre Amine, wie beispielsweise Piperidin und Coniin, oder solche tertiäre Basen, bei denen der Stickstoff von vornherein mit einer Methylgruppe beladen ist. Das letztere ist in Bezug auf das Stickstoffatom, welches in der zweiten Gruppe der Chinaalkaloïde enthalten ist, auf jeden Fall ausgeschlossen. Denn wäre eine Methylgruppe am Stickstoff bereits vorhanden, so müsste die Abspaltung von Trimethylamin schon nach der zweitmaligen Anlagerung von Jodmethyl erfolgen, während dieselbe erst nach der dritten Addition eintritt.

Die Existenzfähigkeit des Dimethylcinchonins, wo beide Methylgruppen an den Stickstoff des zweiten Komplexes addirt sind, spricht, wie aus den oben erwähnten Eigenschaften der Methyltetrahydrochinolinmethylhydroxyde folgt, gegen die Annahme eines hydrirten Chinolinringes im zweiten Komplex des Cinchonins.

In der Frage, ob der Stickstoff im zweiten Komplex sekundär oder tertiär gebunden ist, bringt die vorliegende Untersuchung nichts bei. Obwohl die glatte Abspaltung des Trimethylamins sich bei der Annahme einer NH-Gruppe sehr gut — so wie beim Piperidin oder Coniin — erklären liesse, könnte man doch auch bei der Annahme eines tertiär gebundenen Stickstoffatoms den Process durch Verschiebung der Wasserstoffatome erklären. Jedenfalls wäre eine etwaige Veranschaulichung der Reaktion — unter der Voraussetzung eines tertiären Stickstoffatoms — noch verfrüht.

Experimenteller Theil.

Herstellung des Methylcinchonins.

Claus und Müller[1]) schlagen in ihrer Arbeit über das Methylcinchonin folgende Methode zur Darstellung desselben als die beste vor: In eine alkoholische Lösung des Cinchonins wird Methylbromid eingeleitet, die Flasche gut geschlossen und $1^1/_2$ Tage stehen gelassen. Das so gewonnene Additionsprodukt wird auf dem Wasserbade mit der berechneten Menge Kaliumhydroxyd in wässeriger Lösung 8 bis 10 Stunden erwärmt. Dabei scheidet sich das Methylcinchonin aus, das mit Aether ausgezogen wird. Dieselben Chemiker machten die Beobachtung, dass das Cinchoninmethylbromid sich dabei leichter, als das entsprechende Jodid umsetzt. In Folge dessen glaubte ich, durch Behandeln des Cinchoninchlormethylats[2]) mit Kalilauge noch bessere Ausbeuten erzielen zu können. Das letztere entsteht aus dem Cinchoninmethyljodid durch Digeriren mit frisch gefälltem Silberchlorid.

Darstellung des Cinchoninmethyljodids.

Cinchoninmethyljodid ist bereits lange bekannt. Schon Stahlschmidt[2]), der dieses Produkt durch Zusammenbringen der beiden Komponenten erhielt, beschreibt es als jodwasserstoffsaures Salz des Methylcinchonins.

[1]) Ber. 13, 2290.

[2]) Stahlschmidt. Lieb. An. 90. 219.

Auch Jörgensen[3]) bekam es, indem er das Methyljodid entweder direkt auf Cinchonin oder auf alkoholische Lösung desselben einwirken liess, beklagt sich aber dabei über schlechte Ausbeuten. Claus, der auch dieses Produkt in den Händen hatte, erwähnt nichts näheres von seiner Darstellung.

Für die Gewinnung des Cinchoninjodmethylats im grossen habe ich folgende Methode angewandt:

100 g fein zerriebenes Cinchonin[4]) werden mit $^1/_3$ l Alkohol (96 pCt.) und $^2/_3$ l Chloroform übergossen und unter Rückfluss auf dem Wasserbade so lange gekocht, bis der grösste Theil in Lösung gegangen ist. Ist weniger Lösungsmittel zugesetzt worden, so bleibt ziemlich viel Cinchonin ungelöst, was übrigens nichts schadet, weil das Additionsprodukt in dem Lösungsmittel viel leichter löslich ist als das Cinchonin selbst; indem sich das Jodmethylat bildet, löst sich dann auch das übrige Cinchonin auf.

Die berechnete Menge Methyljodid wird allmählich — in alkoholischer Lösung — zugesetzt und die Flüssigkeit, die sich zuerst schwach gelb färbt und schliesslich ganz dunkelgelb wird, noch 1 bis $1^1/_2$ Stunden gekocht. Die Addition geht quantitativ vor sich, was dadurch bewiesen wird, dass das Produkt sich vollständig in Wasser löst, während das Cinchonin in Wasser unlöslich ist. Es ist jedoch dabei zu bemerken, dass man die nach dem Abdestilliren des Lösungsmittels zurückgebliebene röthlich-gelbe krystallinische Masse sorgfältig zerreiben muss, da sonst die harte Kruste ihrer Schwerlöslichkeit wegen — selbst bei mehrstündigem Kochen — von Wasser unvollkommen aufgenommen wird. Aus

[3]) J. für pr. Ch. 3, 151.

[4]) Das Cinchonin, sowie sämmtliche für diese Arbeit verwendete Präparate wurden von der chem. Fabrik C. A. Kahlbaum bezogen.

Wasser scheidet sich das Produkt in kleinen, glänzenden, ziegelrothen, sternförmig gruppirten Nadeln aus, welche durch nochmaliges Umkrystallisiren aus demselben Lösungsmittel — unter Anwendung von Thierkohle — bis auf einen gelblichen Stich entfärbt werden und dann den richtigen Schmelzpunkt zeigen.

Durch Umkrystallisiren aus starkem Alkohol lässt sich die Substanz völlig rein erhalten.

Nach dieser Methode habe ich etwa 1 kg Cinchonin verarbeitet.

Ist ein Ueberschuss von Jodmethyl zugesetzt worden, so kann man in den letzten Mutterlaugen noch reichliche Mengen Cinchoninjodmethylat $C_{19}H_{22}N_2O(CH_3J)_2$[5]), das sich in orange-gelben Blättchen oder Tafeln ausscheidet, gewinnen. Zur Reinigung wird dieses Produkt einige Male aus Alkohol umkrystallisirt, wobei etwa noch vorhandenes Monojodmethylat, als leichter in Alkohol löslich, in der Mutterlauge verbleibt.

Versuch, das Methylcinchonin aus Cinchoninmethylchlorid darzustellen.

Das Cinchoninmethylchlorid $C_{19}H_{22}N_2OCH_3Cl$[6]) wurde durch Digeriren des Jodmethylats mit frisch gefälltem Chlorsilber auf dem Wasserbade dargestellt. Nachdem die Lösung von dem gebildeten Jodsilber abfiltrirt worden ist, wird dieselbe stark eingedampft. Nach kurzer Zeit scheiden sich weisse Krystalle von dem Chlormethylat aus. Es ist in Wasser sehr leicht löslich.

Das so erhaltene Produkt habe ich auf dieselbe Weise mit Kalilauge behandelt, wie es Claus und Müller bei Cinchoninmethylbromid angeben. Es fielen

[5]) Claus und Müller Ber. 13, 229.

[6]) Stahlschmidt (A. 90, 219) erhielt es durch Lösen der aus $CiCH_3J$ mittelst Silberoxyd ausgeschiedenen Base in Salzsäure. Nach ihm soll der Körper sehr schwer krystallisiren.

dabei zuerst weisse Flocken aus, die sich schliesslich in ein gelbes Oel verwandelten, selbst wenn die Temperatur des Wasserbades niedriger war, als der Schmelzpunkt des Methylcinchonins (74°). Die Reaktion ging sehr langsam vor sich; im Laufe von 3 Tagen war sie noch nicht zu Ende, indem sich immer neue Mengen von Methylcinchonin bildeten.

Im Gegensatz zu der von Claus und Müller beim Cinchoninmethylbromid gemachten Beobachtung, dass die Temperatur des Wasserbades und die berechnete Menge Kali für den glatten Verlauf der Reaktion genügen, konnte ich bemerken, dass ein Ueberschuss von Kalilauge und das Kochen auf freier Flamme die Reaktion begünstigen.

Abgesehen von der Umständlichkeit dieser Methode, welche die Ueberführung des Jodids in das Chlorid mit sich bringt und ausserdem viel Zeit in Anspruch nimmt, war auch eine quantitative Ausbeute nicht zu erzielen.

In der obenerwähnten Abhandlung geben Claus und Müller noch zwei Modifikationen für die Darstellung des Methylcinchonins an. 1. Das Kochen des Brommethylats mit Barytwasser und 2. das Erhitzen mit Ammoniak auf 120° bis 130°. Eine weitere Modifikation des Verfahrens ist vor kurzem von Lippmann[7]) zur Gewinnung des analogen Methylchinins angegeben worden. Derselbe verwandelt das Chininmethyljodid mittelst feuchten Silberoxyds in Chininmethylhydroxyd, löst dasselbe in Schwefelsäure und erhitzt dann im geschlossenen Rohr bei 140°. Die Ausbeuten sollen reichlich sein[8]).

[7]) M. für Ch. 12, 512.

[8]) Wie Claus bereits bemerkt hat, lässt sich das hierbei verwendete Sulfat einfacher aus dem Jodid mittelst Silbersulfat darstellen (Lieb. Ann. 269, 272).

Noch vor dem Erscheinen der Lippmann'schen Arbeit habe ich systematische Versuche angestellt, um die Verwandlung des Cinchoninmethyljodids in Methylcinchonin, bei guter Ausbeute, möglichst einfach zu gestalten und kann folgendes Verfahren empfehlen:

Darstellung des Methylcinchonins aus Cinchoninmethyljodid.

100 g möglichst reines Cinchoninmethyljodid werden in einer 2 l fassenden Autoklave mit 500 bis 600 ccm Wasser übergossen, mit 40 g Stangen-Kali oder Natron versetzt und 3 bis 4 Stunden bei 160° bis 165° auf einem Oelbade erhitzt, wobei der Druck auf 2 Atmosphären stieg.

Das Reaktionsprodukt besteht aus einer braunen Flüssigkeit, auf welcher ein ebenso gefärbtes zähes Oel schwimmt. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether wird dasselbe der alkalischen Flüssigkeit entzogen. Um die ätherische Lösung zu reinigen, hat sich als das beste Mittel das krystallwasserfreie Kupfersulfat bewährt. Die Wirkung desselben besteht wahrscheinlich darin, dass es, indem es Wasser anzieht, auch die Verunreinigungen einschliesst. Es muss dabei bemerkt werden, dass das Kupfersulfat stets etwas Methylcinchonin mitniederreisst: es ist deswegen bei der Darstellung grösserer Mengen vortheilhaft, dass verwendete Kupfersulfat zu sammeln, in Wasser zu lösen und wieder mit Aether auszuschütteln; man kann auch dem Kupfersulfat durch Kochen mit etwas Salzsäure das Methylcinchonin entziehen: die saure Lösung wird dann ammoniakalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt.

Aus dem so gereinigten und mit Chlorcalcium getrockneten ätherischen Auszug scheiden sich bei freiwilligem Verdunsten grosse — etwa 4 bis 5 mm lange

und 2 mm breite – Prismen von Methylcinchonin ab[9]), die ganz rein sind und richtigen Schmelzpunkt 74° haben (Claus und Müller). Ein zur Weiterverarbeitung genügend reines Produkt wird erhalten, wenn man den Aether abdestillirt. Es hinterbleibt dabei ein Oel, welches bald krystallinisch erstarrt.[10])

Was die Ausbeute betrifft, so gaben 100 g des Jodmethylats durchschnittlich 66 g Methylcinchonin, also 93,4 pCt. der theoretischen Menge.

Diese Methode hat vor der Claus'schen den Vorzug, dass sie in kurzer Zeit aus dem Jodmethylat, welches viel leichter und schneller zugänglich ist, als die entsprechende Bromverbindung, beinahe quantitative Ausbeute an Methylcinchonin ergiebt.

Obwohl sich das Verfahren am besten für die Darstellung grösserer Mengen eignet, kann man mit Hilfe derselben auch kleinere Quantitäten darstellen. Z. B. gaben 5 g Jodmethylat, mit 3 g Kaliumhydroxyd und 50 ccm Wasser, bei 160° im Rohr erhitzt, 3,2 g Methylcinchonin, was 90,7 pCt. der theoretischen Ausbeute entspricht. Die Röhren sind aber für diesen Fall insofern unbequem, als ein grosser Theil derselben springt.

Darstellung des Methylcinchoninjodmethylat.

Claus und Müller haben diese Verbindung durch Zusammenbringen der beiden Komponenten in alkoholischer Lösung dargestellt. Ich habe beobachtet, dass die Reaktion schon in der ätherischen Lösung vor sich geht: jedoch ist die Addition erst nach etwa 8 Tagen

[9]) Nach Claus und Müller, grosse Tafeln, die ich übrigens bei etwas schnellerer Ausscheidung auch beobachtet habe.

[10]) Beim längeren Stehenlassen an der Luft verwandelt sich das Methylcinchonin, wie ich öfters beobachtet habe, in ein braunes in Aether unlösliches Harz.

beendet, während sie sich nach Claus'scher Methode im Laufe von 24 Stunden quantitativ vollzieht.

Es ist deswegen Alkohol als Lösungsmittel dem Aether vorzuziehen.

Man löst Methylcinchonin in nicht zu wenig Alkohol auf, setzt die berechnete Menge Methyljodid zu und saugt die — nach 24 stündigem Stehenlassen — abgeschiedenen, gelb gefärbten Krystalle von der braunen Mutterlauge ab. Das Produkt wird durch einmaliges Umkrystallisiren aus einem Gemisch von Alkohol und Wasser gereinigt. Um die Verbindung in ganz reinem Zustande zu erhalten, muss man dieselbe noch zwei- bis dreimal umkrystallisiren; jedoch habe ich den von Claus und Müller angegebenen Schmelzpunkt 201° niemals beobachten können. Die weissen, warzenförmig gruppirten Nadeln schmolzen immer schon bei 199° (uncorr.) Die aus der Mutterlauge abgeschiedene dunkelbraune harzähnliche Masse liess ich einige Tage stehen und erhielt daraus durch Verreiben mit schwefliger Säure noch reichliche Mengen von dem Produkt als röthlich gefärbte Krystalle, welche einige Male umkrystallisirt wurden. Nach den Claus'schen Analysen besitzt das Produkt die Formel $C_{19}H_{21}N_2OCH_3CH_3J$.

Herstellung des Dimethylcinchonins.

In einer vor etwa 12 Jahren erschienenen Abhandlung erwähnen Claus und Kemperdick[11]), dass sie bei der Behandlung des Aethylcinchoninaethyljodids mit Kalilauge eine ölige, in Aether lösliche Base erhalten haben, die dem Aethylcinchonin sehr ähnlich und voraussichtlich Diaethylcinchonin sei. Das Produkt wurde aber nicht weiter untersucht. Ueber Versuche mit der entsprechenden Methylverbindung habe ich in der Literatur keine Notiz gefunden.

[11]) Ber. 13, 2286.

Verhalten des Methylcinchoninjodmethylats gegen Kalilauge unter Druck.

Das Methylcinchoninmethyljodid zersetzt sich nur zum Theil beim Kochen mit koncentrirter Kalilauge, ein grosser Theil dagegen bleibt unverändert: deswegen habe ich zuerst versucht, auch hier dieselbe Methode anzuwenden, die bei der Darstellung des Methylcinchonins so gute Resultate ergeben hat. Es wurden nämlich 12 g Methylcinchoninmethyljodid in wässeriger Lösung mit 5 g Kaliumhydroxyd bei 150° und 2 Atmosphären Druck in einer Autoclave auf einem Oelbade erhitzt. Aus dem resultirenden Produkt, das eine braune Flüssigkeit darstellte, in welcher sich eine harzähnliche Masse befand, nahm Aether fast nichts auf. Es zeigte sich, dass das Harz zum grössten Theil aus dem Ausgangsmaterial bestand, welchem von einer tiefgreifenden Zersetzung herrührende Produkte beigemischt zu sein schienen. Bei ähnlichen Versuchen in derselben Richtung trat zuweilen ein deutlicher, trimethylamin-ähnlicher Geruch auf, was auf die weitere Zersetzung deutlich hinweist: trotzdem aber blieb immer der grösste Theil unverändert zurück. Auf Grund dieser Beobachtungen sah ich mich genöthigt, von der Anwendung des zur Herstellung des Methylcinchonins ausgearbeiteten Verfahrens in diesem Falle Abstand zu nehmen.

Nunmehr habe ich, von dem Jodmethylat ausgehend, einige andere Derivate dargestellt, von welchen zu vermuthen war, dass sie leichter in gewünschtem Sinne mit Kalilauge in Reaktion treten würden.

Methylcinchoninchlormethylat

$C_{19}H_{21}N_2OCH_3CH_3Cl$

wurde erhalten durch Digeriren des Jodmethylats mit frisch dargestelltem Chlorsilber. Das so gewonnene Chlorid, das sehr hygroskopisch ist und sich äusserst

leicht in Wasser und Alkohol, nicht aber in Aether und Benzol löst, wurde aus Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt, wobei sich — nach dem Erkalten — aus der sehr stark concentrirten Lösung ein gelbliches Oel ausschied, das beim Reiben krystallinisch erstarrte. Die weissen sternförmigen Krystalle schmelzen unter Zersetzung bei 210°, indem sie sich schon bei 205° merklich bräunen: bei 235° tritt eine starke Ausdehnung der geschmolzenen Masse ein.

Das Produkt giebt in salzsaurer Lösung ein schönes Platindoppelsalz, das in orange-gelben concentrisch gruppirten Krystallen ausfällt. Das Salz fängt an, sich bei 220° braun zu färben und schmilzt bei etwa 240°, wobei es schwarz wird und sich vollständig zersetzt.

Verhalten des Methylcinchoninmethylchlorids gegen Kalilauge.

Ganz ebenso wie das entsprechende Jodid wird auch das Chlorid, auf Zusatz von Kaliumhydroxyd zu der wässerigen Lösung desselben, in Form einer braunen harzigen Masse ausgesalzen, die bei längerem Kochen nur zum Theil die gewünschte Zersetzung erleidet. Beim Behandeln mit verdünnter Kalilauge, worin sich der Körper, zum Unterschiede von dem Jodid, ziemlich leicht löst, wurden durchaus keine besseren Resultate erhalten, nach zwei- bis dreistündigem Kochen konnte wohl eine Bildung von Dimethylcinchonin wahrgenommen werden: die Lösung färbt sich aber dabei dunkel und nimmt gleichzeitig einen eigenthümlichen basischen Geruch an, der für die tiefere Zersetzung charakteristisch ist.

Verhalten des Methylcinchoninmethyljodids gegen feuchtes Silberoxyd und des dadurch entstandenen Produktes gegen heisses Wasser und Kalilauge.

Da bekanntlich mehrere quaternäre Methylammoniumbasen, wie z. B, Methylconiinmethylhydroxyd, Methyl-

piperidinmethylhydroxyd etc., die Eigenschaft besitzen, in der Hitze Wasser abzuspalten, und somit in tertiäre Methylderivate überzugehen, so wurde es versucht, diese Methode auch in dem vorliegenden Falle zur Anwendung zur bringen.

Methylcinchoninmethylhydroxyd

wurde auf übliche Weise aus dem entsprechenden Jodid durch Digeriren mit feuchtem Silberoxyd erhalten. Die Base besitzt alle für diese Körpergruppe charakteristischen Eigenschaften; sie ist in Wasser und Alkohol löslich, unlöslich in Aether, zieht mit Begierde Kohlensäure an, verdrängt Ammoniak aus seinen Verbindungen etc. Ohne die Base weiter zu untersuchen, habe ich dieselbe, nach der vorherigen Reinigung mit Thierkohle, wodurch die tiefrothe Farbe bedeutend abnimmt, längere Zeit in der wässerigen Lösung unter Rückfluss gekocht, ohne irgend eine Veränderung beobachten zu können. Auch zehnstündiges Erwärmen im geschlossenen Rohre bei 120° bewirkte nur eine ganz unbedeutende Spaltung. Durch Kochen der Base oder ihrer schwefelsauren Lösung mit Kalilauge schien die Menge des gebildeten Dimethylcinchonins zuzunehmen, jedoch blieben auch hier unveränderte Klumpen zurück, ebenso wie bei der Behandlung des Methylcinchoninmethyljodids und -chlorids mit Kalilauge.

Da alle diese Umwege zu keinen erfreulichen Resultaten führten, wurde schliesslich zur direkten Umwandlung des Jodids in Dimethylcinchonin zurückgekehrt.

Darstellung des Dimethylcinchonins aus Methylcinchoninmethyljodid.

In einem Literkolben werden 20 g Jodmethylat — in 200 ccm Wasser gelöst — mit circa 80 g Stangenkali versetzt. Das Jodmethylat scheidet sich dabei als

braune undurchsichtige harzige Masse aus. Nun wird die Flüssigkeit — unter Anwendung eines Luftkühlrohres und öfterem Umschütteln — so lange gekocht, bis die Substanz anfängt, sich vollständig zu zersetzen, was durch den eintretenden charakteristischen Geruch leicht wahrzunehmen ist. Dieser Punkt ist nach etwa $^1/_2$- bis $^3/_4$stündigem Kochen erreicht.

Die Bildung des Dimethylcinchonins, das schon nach einigen Momenten als gelbes durchsichtiges Oel neben der harzigen Masse sichtbar wird, geht unter keinen Umständen quantitativ vor sich, weil stets ein Theil des Ausgangsmaterials unverändert zurückbleibt.[12]) Der Inhalt des Kolbens wird nunmehr mit Wasser verdünnt und mehrere Male mit Aether ausgeschüttelt. Aus den zurückbleibenden Klumpen lässt sich durch nochmaliges Lösen in Wasser und Kochen mit Kali eine weitere Menge von Dimethylcinchonin gewinnen.

Dimethylcinchonin.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2$.

Die Base scheidet sich beim Verdunsten der ätherischen Lösung als ein gelbes Oel aus, das durch wiederholtes Lösen in Salzsäure, Fällen mit Kalilauge und Ausschütteln mit Aether ganz farblos erhalten werden kann. Auch durch Eintragen von entwässertem Kupfersulfat in die ätherische Lösung der Base, kann die Reinigung bewerkstelligt werden. Am besten aber verwandelt man zu diesem Zweck die Verbindung in ihr gut krystallisirtes Chlorhydrat, wovon noch später die Rede sein wird.

Dimethylcinchonin ist ein verhältnissmässig dünnflüssiges, farbloses, durchsichtiges Oel, das durch kein

[12]) Aehnliches Verhalten gegen Kalilauge zeigt das Claus'sche „Diaethylidencinchoninaethylbromid" (Lieb. Ann. 269, 272).

Mittel (selbst nach mehrwöchentlichem Stehenlassen) zum Erstarren gebracht werden konnte.

Es ist schwerer als Wasser, löst sich mit grösster Leichtigkeit in Aether, Alkohol und Chloroform auf; auch wird es von fast allen anderen Lösungsmitteln aufgenommen, wie Benzol, Ligroin, Toluol, Aceton etc. In verdünnten Säuren löst es sich äusserst leicht unter Bildung von Salzen. Hingegen ist die Base in Schwefelkohlenstoff, Alkalien und Wasser unlöslich. Die Verbindung giebt ein gelbes Additionsprodukt mit Brom und liefert mit Halogenalkylen schon in der ätherischen Lösung Additionsprodukte, von denen einige weiter unten beschrieben sind. Mit Halogenwasserstoffsäuren bildet die Base schön krystallisirte Salze, welche durch Natronlauge, Natriumcarbonat und Ammoniak in der Kälte wieder zerlegt werden. Dagegen verdrängt die Base ihrerseits beim Erwärmen Ammoniak aus seinen Salzen. Durch Trocknen bei 70 bis 80°, sowie beim längeren Stehen, färbt sich die Base gelb, indem wahrscheinlich eine Zersetzung stattfindet. Die Verbindung selbst wurde nicht analysirt, sondern es wurde ihre Zusammensetzung durch die Analyse ihrer Derivate ermittelt.

Salze und Doppelsalze des Dimethylcinchonins.

Salzsaures Dimethylcinchonin.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HCl$.

Um das Salz in kleineren Mengen darzustellen, genügt es, die ätherische Lösung des Dimethylcinchonins auf einem Uhrglase abzublasen, das zurückgebliebene Oel in möglichst wenig verdünnter Salzsäure zu lösen und Ammoniak zuzusetzen; es scheidet sich dabei die Base wieder aus, beim Erwärmen verdrängt sie das Ammoniak und löst sich zu salzsaurem Salz auf. Durch Reiben

oder nach kurzem Stehenlassen schiessen weisse glänzende Schuppen von dem Salze an.

Bei der Darstellung des Salzes in grösserem Maassstabe habe ich zuerst folgende Methode angewandt. In eine mit entwässertem Kupfersulfat gereinigte und dann mit Chlorcalcium getrocknete ätherische Lösung des Dimethylcinchonins wurde gasförmige, durch koncentrirte Schwefelsäure getrocknete Chlorwasserstoffsäure eingeleitet. Nach kurzer Zeit fiel das Salz in weissen voluminösen Flocken aus. Das Einleiten der Salzsäure ist insofern unbequem, als, wenn Spuren von Feuchtigkeit hineinkommen — was kaum zu vermeiden ist — sich das Salz zu gelben klebrigen Klumpen zusammenballt, welche die Gasleitungsröhre verstopfen und den weiteren Zutritt des Gases verhindern. Praktischer ist es, wenn man zuerst Aether mit Salzsäuregas sättigt, die Lösung mit geschmolzenem Chlorcalcium trocknet, schnell abfiltrirt und zu der, ebenfalls gut getrockneten, ätherischen Lösung des Dimethylcinchonins allmählich zufügt. Dabei fällt das Salz flockig aus: durch Zusatz eines auch nur unbedeutenden Ueberschusses der ätherischen Salzsäure, ballt es sich zu klebrigen Klumpen zusammen, welche so fest am Boden und an den Wänden des Kolbens haften, dass der Aether sich leicht davon abgiessen lässt.

Um die noch vorhandene Salzsäure, in der das Salz äusserst leicht löslich ist, abzustumpfen, habe ich zuerst feuchtes Silberoxyd angewendet. Doch lässt sich ein vollkommen reines Produkt viel besser durch Neutralisiren mit Ammoniak gewinnen.

Man spült den Kolben, nachdem der Aether abgegossen ist, noch schnell mit absolutem Aether 3 bis 4 Mal nach und leitet nachher durch den Kolben so lange einen trockenen Luftstrom, bis kein Salzsäuregeruch mehr wahrzunehmen ist. Alsdann wird das Salz

in der gerade erforderlichen Menge Wasser gelöst und Ammoniak bis zur neutralen Reaktion zugefügt. Sollte unvorsichtiger Weise ein Ueberschuss von Ammoniak zugesetzt worden sein, so verjagt man ihn durch Kochen.

Die Lösung sieht meistens ziemlich dunkel aus, doch ist das Kochen mit Thierkohle überflüssig, da dieselbe ohne Einwirkung bleibt. Ebensowenig ist es rathsam, die Krystallisation zu stören, weil sich sonst zu kleine Krystalle bilden, die sich nachher sehr schwer absaugen lassen, und in Wasser und Alkohol, womit sie auszuwaschen sind, sich bedeutend leichter lösen, als die grösseren.

Beim Stehen über Nacht scheiden sich ziemlich grosse, weisse, seidenglänzende Schuppen aus. Da dieselben in kaltem Wasser und absolutem Alkohol ziemlich schwer löslich sind, bedeutend leichter in verdünntem Alkohol und ganz unlöslich in Aether, habe ich sie zuerst einige Male mit Wasser ausgewaschen, dann mit Aether, bis das ganze Wasser entfernt war, alsdann drei- bis viermal mit absolutem Alkohol und schliesslich noch einige Male mit Aether. Die Krystalle sehen nunmehr ganz weiss aus, doch zeigen sie in der wässerigen Lösung eine gelbliche Farbe und, da es für mehrere Derivate, wie weiter unten angegeben, von grosser Wichtigkeit ist, ein reines und vor allen Dingen ein farbloses Material zu haben, ist es nöthig, das Salz noch zwei- bis dreimal umzukrystallisiren.

Die dunkelgelb gefärbte Mutterlauge darf nur ein Mal eingedampft werden, da die folgenden Fraktionen ziemlich gelb gefärbt sind und ausserdem sehr leicht durch Chlorammonium verunreinigt sein könnten. Bei der Darstellung im Grossen kann man sämmtliche zweiten Mutterlaugen zusammengiessen, daraus die Base durch Natronlauge ausscheiden und den ätherischen Auszug, nachdem er zwei- bis dreimal mit Wasser ausgewaschen ist,

(um ihn von Ammoniak zu befreien) ebenso behandeln wie früher.

Auch aus dem zur Reinigung des Dimethylcinchonins angewandten Kupfersulfat lässt sich die mitniedergerissene Base — so wie es beim Methylcinchonin beschrieben wurde — wiedergewinnen.

Was die Ausbeute betrifft, so kann sie als ziemlich befriedigend bezeichnet werden. 100 g Methylcinchoninmethyljodid lieferten durchschnittlich 40 g reines salzsaures Dimethylcinchonin, was etwa 50 pCt. der Theorie entspricht.

Beim längeren Stehen an der Luft bleibt das Salz monatelang unverändert: die salzsaure Lösung färbt sich dagegen schon im Laufe von einigen Tagen — auch im Dunkeln — merklich gelb.

Der Geschmack des Salzes ist bitter, adstringirend und bleibt sehr lange auf der Zunge.

Das Salz löst sich ziemlich schwer in kaltem Wasser und absolutem Alkohol, leichter beim Erwärmen. Bedeutend mehr wird es vom verdünnten Alkohol aufgenommen. Es ist löslich in Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Aceton, unlöslich in Aether, Benzol und Ligroin. Der Schmelzpunkt liegt bei 124 bis 125° uncorr. Unter dem Mikroskop erscheinen die aus Wasser ausgeschiedenen Krystalle als viereckige, verschieden lange und verschieden grosse, dünne, durchsichtige Platten. Aus absolutem Alkohol langsam auskrystallisirt, erhält man nicht besonders regelmässig ausgebildete Prismen. Das Salz enthält kein Krystallwasser: 0,4360 g lufttrockene Substanz verloren im Vacuumexsiccator nach 20 Stunden 0,0004 g. Nach zweistündigem Erwärmen der vacuumtrockenen Substanz bei 100° war das Gewicht unverändert.

Die Analysen des in absolutem Alkohol gelösten und mit absolutem Aether gefällten Salzes ergaben — nach dem Trocknen im Vacuo — folgende Resultate:

1) 0,1141 g Subst. gaben 0,2929 g Kohlensäure, 0,0835 g Wasser,
2) 0,1761 g „ „ 0,4511 g Kohlensäure, 0,1303 g Wasser,
3) 0,1662 g „ „ 10,8 ccm Stickstoff bei 17° und 750 mm Barometerstand,
4) 0,1462 g Subst. gaben 9,5 ccm. Stickstoff bei 10° und 753 mm Barometerstand,
5) 0,1957 g Subst. gaben 0,0770 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HCl$		Gefunden I	II	III	IV	V	
C	70,29 pCt.	70,01	69,86	—	—	—	pCt.
H	7,53 „	8,13	8,22	—	—	—	„
N	7,81 „	—	—	7,47	7,73	—	„
Cl	9,90 „	—	—	—	—	9,72[13]	„

Polarisationsvermögen des salzsauren Dimethylcinchonins.

Das optische Drehungsvermögen des Chlorhydrats wurde, da das Salz in reinem Wasser zu schwer löslich ist, in schwach salzsaurer Lösung gemacht.

2 g Substanz wurden in 11,25 ccm Normalsalzsäure (entsprechend 2 Mol. HCl) gelöst und mit Wasser auf 20 ccm verdünnt. Die Lösung lenkte im Zweidecimeterrohre bei einer Temperatur von 20° 3 den polarisirten Lichtstrahl um 1° 0,75 nach rechts ab.

$$[\alpha]_D = +\frac{100 \cdot 1{,}075}{10 \cdot 2} = +5^0\ 37.$$

[13]) Bei der Verbrennung und namentlich bei der Stickstoffbestimmung muss man alle Vorsichtsmaassregeln, die von Skraup (Ann. 197, 253) für die Analyse des Cinchonins empfohlen sind, anwenden. Die Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmung muss mindestens 3 Stunden, die Stickstoffbestimmung 4 Stunden dauern, sonst bekommt man zu niedrige Zahlen. Chlor kann direct mit Silbernitrat in salpetersaurer Lösung gefällt werden.

Bromwasserstoffsaures Dimethylcinchonin

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HBr$

wird aus Dimethylcinchonin durch Lösen in Bromwasserstoffsäure und Neutralisiren mit Ammoniak erhalten. Das Salz ist dem Chlorid analog zusammengesetzt. In Wasser ist es schwerer, in Alkohol leichter löslich, als dieses. Es fängt an bei 118° zusammenzusintern und ist bei 120° geschmolzen.[14]) Das Salz krystallisirt aus absolutem Alkohol, durch Aether ausgefällt, in unregelmässigen durchsichtigen Blättchen, aus Wasser in regelmässigen, manchmal zusammengewachsenen, dünnen, farblosen, trapezoëdrischen Tafeln.

Die im Vacuumexsiccator getrocknete Substanz verlor bei 100° nichts an Gewicht.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

I. 0,1995 g lieferten 0,4584 g Kohlensäure,
„ 0,1250 g Wasser,
II. 0,1700 g „ 9,9 ccm Stickstoff
bei 12° und 751 mm Barometerstand,
III. 0,1825 g lieferten 0,0868 g Bromsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HBr$		Gefunden I	II	III	
C	62,53 pCt.	62,67	—	—	pCt.
H	6,70 „	6,96	—	—	„
N	6,95 „	—	6,85	—	„
Br	19,85 „	—	—	20,24	„

Jodwasserstoffsaures Dimethylcinchonin.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HJ.$

Setzt man zu der wässerigen Lösung des Chlorids frisch gelöstes Jodkalium zu, so scheidet sich sofort

[14]) In der vorläufigen Mittheilung „Zur Kenntniss des Cinchonins", Ber. 25, 880, ist der Schmelzpunkt irrthümlicherweise bei 111° angegeben.

ein weisses Oel aus, das bald und namentlich beim Reiben krystallinisch erstarrt. Das so erhaltene Jodid wird in wenig absolutem Alkohol gelöst, woraus es sich nach etwa 24 Stunden in grossen, manchmal 2 bis 3 mm langen, durchsichtigen rhomboëdrischen Krystallen ausscheidet, welche stark lichtbrechend sind. Das Salz ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, leichter in heissem, äusserst leicht in Alkohol, unlöslich in Aether. Der Schmelzpunkt liegt bei 74°. In etwa 50 procentiger alkoholischer Lösung ist das Salz schwach rechtsdrehend.

Analyse:

0,2400 g exsiccatortrockene Substanz gaben 0,1240 AgJ.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HJ$	
J 28,22 pCt.	27,92 pCt.

Picrinsaures Dimethylcinchonin.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2(C_6H_3N_3O_7)_2$.

Auf Zusatz von alkoholischer Picrinsäure zu einer wässerigen Lösung des Chlorhydrats fällt ein öliges, gelbes Harz aus, das bald erstarrt. Man krystallisirt die Masse aus heissem verdünnten Alkohol, worin sie sich leichter löst, als in Wasser oder absolutem Alkohol, zweimal um und wäscht mit absolutem Alkohol aus.

Das Salz bildet prachtvolle, glänzende, kanariengelbe, lange Nadeln. Es ist löslich in heissem Alkohol und kochendem Chloroform, schwer löslich in absolutem Alkohol und Wasser, unlöslich in Aether, Benzol, Ligroin. Schmelzpunkt 160°. Bei 120 bis 130° getrocknet, verloren 0,1541 g Substanz 0,0007 g: sie enthält also kein Krystallwasser.

Analyse:

0,2160 g lieferten 0,4076 g Kohlensäure,
0,0840 „ Wasser.

Berechnet für		Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2.\left[C_6H_2\begin{matrix}(NO_2)_3\\OH\end{matrix}\right]_2$		
C	50,77 pCt.	51,46 pCt.
H	4,10 „	4,32 „

Der Umstand, dass der Kohlenstoffgehalt etwas zu hoch gefunden worden ist, erklärt sich wahrscheinlich durch die Anwesenheit der Nitrogruppen.

Die übrigen Salze, wie Sulfat, Nitrat etc. sind sehr leicht löslich: ich habe sie nicht krystallinisch erhalten können. Es sei bemerkt, dass von den bisher bekannten Alkylderivaten der Chinaalkaloïde krystallinische Salze überhaupt nicht erhalten werden konnten.

Platindoppelsalz des salzsauren Dimethylcinchonins.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2H_2PtCl_6$.

Das Salz wird dargestellt, indem man zu einer schwach salzsauren Lösung des Chlorhydrats Platinchloridlösung zusetzt. Es fallen gelbe Mikrokrystalle aus, die in verdünnter Salzsäure schwer, in concentrirter Salzsäure und in heissem Alkohol ziemlich leicht löslich sind. Das Salz scheidet sich aber aus diesen Lösungsmitteln nicht krystallinisch aus. In Wasser ist es unlöslich. Das Salz wurde mit Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen und nach dem Trocknen im Exsiccator, analysirt.

Analyse:

1. 0,1988 g Substanz gaben 0,0504 g Platin,
2. 0,1445 „ „ „ 0,0374 „ „

Berechnet für
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2H_2PtCl_6$.
Pt 26,58 pCt.

Berechnet für	Gefunden	
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2H_2PtCl_6+2H_2O$	I.	II.
25,34 pCt.	25,35	25,88 pCt.

Bei der Krystallwasserbestimmung war bei 110° kein konstantes Gewicht zu erhalten, da das Salz sich dabei allmählich zersetzt. Das Präparat, welches mehrere Stunden bei dieser Temperatur getrocknet worden war, zeigte in der That einen zu hohen Platingehalt.

Analyse:

0,2978 g Substanz lieferten 0,0818 g Platin.

Berechnet für krystallwasserfreies $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2H_2PtCl_6$.	Gefunden
Pt 26,58 pCt.	27,47 pCt.

Uebrigens hat Skraup[15]) bei der Analyse des Cinchoninplatindoppelsalzes $C_{19}H_{22}N_2OH_2PtCl_6$ dieselbe Erscheinung beobachtet.

Im Schmelzpunktröhrchen erhitzt, zersetzt sich das Salz vollständig bei etwa 200°, indem es sich schon früher merklich bräunt.

Das Zinkdoppelsalz

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HClZnCl_2$

fällt aus der wässerigen mit Salzsäure schwach angesäuerten Lösung des Chlorhydrats auf Zusatz von Zinkchlorid als weisses Oel aus, das sofort krystallinisch erstarrt. Das Salz ist in verdünnter Salzsäure ziemlich leicht löslich, löst sich in viel kaltem, leichter in heissem Wasser auf. Aus heissem verdünnten Alkohol scheidet es sich beim Stehenlassen in schönen, glänzenden, buschelförmigen Krystallen aus. Es schmilzt bei 222° ziemlich glatt herunter und enthält kein Krystallwasser:

0,1148 g Substanz verloren bei 115 bis 120° 0,0006 g.

Analyse:

1. 0,1732 g Substanz gaben 0,3240 g Kohlensäure,
   0,0893 „ Wasser,
2. 0,2330 „ „ „ 0,1996 „ Chlorsilber.

[15]) Lieb. Ann. 197, 352.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HClZnCl_2$	Gefunden I.	II.
C 50,96 pCt.	51,02	— pCt.
H 5,46 „	5,73	— „
Cl 21,54 „	—	21.19 „

Das Quecksilberdoppelsalz

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HClHgCl_2$

wird auf dieselbe Weise dargestellt, wie das Zinkdoppelsalz. Es ist beinahe unlöslich in kaltem Wasser und krystallisirt aus heissem verdünnten Alkohol in weissen rhombenförmigen Platten. Schmelzpunkt 222°.

Das Salz enthält kein Krystallwasser: 0,3852 g verloren bei 115 bis 120° 0,0014 g; im Gegensatz zum Zinkdoppelsalz und Picrat, färbt es sich bei dieser Temperatur etwas gelb.

Analyse:

0,3653 g Substanz lieferten 0,2502 g Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2HClHgCl_2$	Gefunden
Cl 16,92 pCt.	16,94 pCt.

Das Chlorhydrat giebt auch Doppelsalze mit Antimontrichlorid, Zinnchlorür, Goldchlorid und anderen; dieselben besitzen aber keine zur Untersuchung einladenden Eigenschaften.

Additionsprodukte des Dimethylcinchonins mit Halogenalkylen.

Dimethylcinchoninmethyljodid.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2CH_3J.$

Versetzt man eine durch Chlorcalcium getrocknete ätherische Lösung des Dimethylcinchonins, die möglichst rein und farblos sein muss, mit einem Ueberschuss von Jodmethyl, so tritt sofort Trübung ein; nach kurzer

Zeit scheidet sich ein Oel aus, das allmählich zu gelblichen koncentrisch gruppirten Nadeln erstarrt. Im Laufe von 24 Stunden ist die Addition quantitativ vollendet. Von grosser Wichtigkeit ist die Reinheit des angewandten Dimethylcinchonins, da sonst ein Produkt erhalten wird, welches nur schwierig durch wiederholtes Umkrystallisiren gereinigt werden kann. Bei Anwendung von einer ganz reinen und trockenen ätherischen Lösung von Dimethylcinchonin, erhält man sofort beinahe farblose Krystalle, die durch einmaliges Umkrystallisiren aus Wasser analysenrein sind.

Das Additionsprodukt ist schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser und in Alkohol löslich, unlöslich in Benzol, Ligroin, Aether.

Unter dem Mikroskop sehen die aus Wasser ausgeschiedenen Krystalle wie Keile aus, die sich von den quadratischen Tetraëdern herzuleiten scheinen. Schmelzpunkt liegt bei 175 bis 177°. Die zur Analyse benutzte Substanz wurde durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Aether gereinigt und bei 100° getrocknet.

Analyse:

1) 0,1796 g Substanz gaben 0,3745 g Kohlensäure, 0,1070 g Wasser,
2) 0,2133 g „ „ 0,1068 g Jodsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2CH_3J$		Gefunden I	II	
C	56,90 pCt.	56,86	—	pCt.
H	6,25 „	6,62	—	„
J	27,37 „	—	27,05	„

Das Dimethylcinchoninmethylchlorid

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2CH_3Cl$

wird aus dem Jodid mittelst Chlorsilber gewonnen. Dampft man die ganz reine wässrige Lösung des

Chlorids beinahe zum Trocknen ein und lässt sie einige Tage stehen, so erstarrt die Verbindung zu einer durchsichtigen farblosen Masse, aber keine Spur von Krystallen lassen sich wahrnehmen: ebensowenig hilft das stundenlange Reiben. Die wässrige Lösung ist schwach rechtsdrehend.

In Wasser ist es äusserst leicht löslich; auf Zusatz von Jodkalium wird das Jodmethylat regenerirt.

Die Zusammensetzung wurde durch die Analyse des hellgelben, hautfarbigen Platindoppelsalzes ermittelt. Das letztere ist amorph und hat keinen glatten Schmelzpunkt.

0,1182 g Substanz gaben 0,0308 Platin.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2CH_3ClHClPtCl_4$	
Pt 26,08 pCt.	26,06 pCt.

Das Dimethylcinchoninjodaethylat

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_2H_5J$

wird auf analoge Weise dargestellt, wie das entsprechende Jodmethylat, nur ist hier die Reinheit des Ausgangsmaterials noch wichtiger. Die Anlagerung des Aethyljodids vollzieht sich bedeutend langsamer: erst nach 3 bis 4 Tagen scheidet sich der grösste Theil des Produktes aus. Auch dann lässt sich in der abgegossenen Lösung — durch Verdunsten — noch unverändertes Dimethylcinchonin nachweisen, während bei etwa zweiwöchentlichem Stehen die Addition vollkommen ist.

Giesst man von dem erst abgeschiedenen, etwas öligen Produkte die Lösung ab, so gewinnt man aus dieser die Verbindung nunmehr fast rein in langen Nadeln. Auch ganz reine Substanz scheidet sich aus Wasser zunächst immer ölig aus und wird erst über Nacht fest. Das Jodaethylat ist in kaltem Wasser

schwer. in heissem Wasser und in Alkohol leicht löslich, unlöslich in Aether, Benzol, Ligroin. Schmelzpunkt liegt bei 138°. Die Krystallform des aus Wasser umkrystallisirten Produktes ist derjenigen des entsprechenden Jodmethylates sehr ähnlich. Es enthält kein Krystallwasser: 0,2854 g verloren bei 110° 0,0005 g.

Analyse:

0,2011 g Substanz gaben 0,0990 g Jodsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_2H_5J$	
J 26,57 pCt.	26,60 pCt.

Das Dimethylcinchoninaethylchlorid

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_2H_5Cl$

entspricht vollständig dem Chlormethylat: es krystallisirt nicht. Das zugehörige Platindoppelsalz ist hautfarbig und amorph.

Analyse:

0,1563 g Substanz lieferten 0,0395 g Platin.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_2H_5ClHClPtCl_4$	
Pt. 25,60 pCt.	25,27 pCt.

Dimethylcinchoninbenzylchlorid.

$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_6H_5CH_2Cl.$

Von sämmtlichen Halogenalkyladditionsprodukten des Dimethylcinchonins ist diese Verbindung am bequemsten zu erhalten. Sie fällt aus getrockneter ätherischer Lösung des letzteren auf Zusatz von überschüssigem Benzylchlorid direkt in schönen weissen Krystallen aus. Im Laufe von 24 Stunden vollzieht sich die Addition quantitativ. Durch Umkrystallisiren aus Wasser erhält man das Produkt als prachtvolle schneeweisse Krystallsäulen. Sie sind in Alkohol und

in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser schwer löslich, unlöslich in Aether, Benzol, Ligroin.

Krystallwasserbestimmung:

1) 0,1795 g exsiccatortrockene Substanz verloren bei 110° 0,0088 g Wasser,

2) 0,2440 g exsiccatortrockene Substanz verloren bei 95° 0,0120 g Wasser.

Berechnet für		für	Gefunden	
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_7H_7Cl+1H_2O$	$1^1/_2H_2O$	I	II	
H_2O	3,85 pCt.	5,68	4,90	4,92 pCt.

Die erhaltenen Zahlen entsprechen $1^1/_4$ Mol. Wasser, es ist aber auch möglich, dass die Krystalle schon im Exsiccator zum Theil verwittern.

Die Analyse der bei 95° getrockneten Substanz ergab folgende Resultate:

0,2320 g lieferten 0,0722 Chlorsilber.

Berechnet für	Gefunden
$C_{19}H_{20}N_2O(CH_3)_2C_7H_7Cl$	
Cl 7,91 pCt.	7,70 pCt.

Auch Allyl- und Propyljodid vereinigen sich mit Dimethylcinchonin schon in der ätherischen Lösung. Die Additionsprodukte sind äusserst schwer im krystallisirten Zustande zu erhalten. Die entsprechenden Chloride liefern mit Platinchlorid amorphe hautfarbige Doppelsalze.

Was die Leichtigkeit der Anlagerung der Alkyljodide betrifft, so möchte ich bemerken, dass die Vereinigung derselben mit dem Dimethylcinchonin bedeutend energischer vor sich geht, als die Anlagerung an das Methylcinchonin: während sich das Methylcinchonin mit Jodmethyl — in ätherischer Lösung — erst nach acht Tagen und mit Aethyljodid[16]) nicht mehr in der Kälte, sondern nur bei 100° und zwar in alkoholischer Lösung

[16]) Diese von Claus gemachte Beobachtung kann ich bestätigen.

vereinigt, verbindet sich das Dimethylcinchonin mit Methyljodid schon nach 24 Stunden, mit Aethyljodid nach etwa zwei Wochen. In den beiden letzten Fällen findet die Vereinigung schon in aetherischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur statt.

Versuch zur Herstellung des Dimethylcinchonindimethyljodids.

Etwa $^3/_4$ g Dimethylcinchonin wurden mit doppeltmolekülarer Menge Methyljodid in methylalkoholischer Lösung drei Stunden lang auf 130° erwärmt. Die Flüssigkeit färbte sich dunkelgelb und hinterliess beim Abdampfen ein dunkelbraunes Harz. Weder durch Reiben, noch durch Behandeln mit Thierkohle, noch durch Verreiben mit Alkohol, schwefliger Säure, Aether etc. gelang es mir Krystalle zu erhalten. Das trockene Produkt zeigt übrigens unter dem Mikroskop lange Nadeln; dieselben zerfliessen aber, sowie sie in Berührung mit irgend einer Flüssigkeit kommen.

Beim Verreiben des über die Sommerferien stehengebliebenen Produktes mit schwefliger Säure gelang es, aus dem Harz Krystalle zu isoliren. Zweimal aus Wasser umkrystallisirt, erscheinen die 2 bis 3 mm langen Krystalle unter dem Mikroskop als farblose, sternförmig gruppirte Nadeln, während das Dimethylcinchoninmonomethyljodid eine ganz andere Krystallform besitzt. Auch der Schmelzpunkt des vermuthlichen Dijodmethylats liegt um etwa 30° niedriger, als derjenige des Monojodmethylats.

Die Wiederholung dieses Versuches mit 3 g Dimethylcinchoninmethyljodid und molekülarer Menge Methyljodid ergab nicht das erwünschte Resultat, da, wie schon erwähnt, nur das mehrmonatliche Stehenlassen die Krystallisation bewirken kann.

Versuche zur Ermittelung der Stellung der eingeführten Methylgruppen.

Um die Frage zu beantworten, an welches der beiden Stickstoffatome im Cinchonidin sich ein Halogenalkyl addirt, oxidirte Claus[17]) das Aethylcinchonidin und erhielt dabei die Cinchoninsäure. Er zog daraus den Schluss, dass die Aethylgruppe im Aethylcinchonidin sich in dem unbekannten Kerne, nicht aber im Chinolinringe befindet, weil man sonst entweder eine Aethylcinchoninsäure oder Chinocindicarbonsäure erhalten müsste.

Später sind von Claus[18]), Grimaux[19]) u. a. noch andere Beweise erbracht worden, die die Richtigkeit der ersten Claus'schen Beobachtungen bestätigen.

Nun ist es ganz sicher, dass in dem von Claus erhaltenen Dimethylcinchonin, welches er aus Cinchonindimethyljodid darstellte, die beiden Methylgruppen an verschiedenen Stickstoffatomen des Cinchonins gebunden sind. Das von mir erhaltene Dimethylcinchonin[20]) verhält sich in chemischer und physikalischer Beziehung ganz anders, als das Claus'sche[21]) und daraus folgt schon mit ziemlicher Sicherheit, dass in ersterem beide Methylgruppen sich in einem und demselben und zwar im zweiten Komplexe befinden. Auch im Dimethylcinchoninmethyljodide muss das Jodmethyl an das Stickstoffatom der zweiten Gruppe addirt sein, denn wäre das Jodmethyl an den Chinolinkomplex des Alkaloïds angelagert, so müsste bei der Behandlung des Dimethylcinchoninmethyljodids mit Kali ein Trimethylcinchonin

[17]) Claus und Weller, Ber. 14, 1921.

[18]) Lieb. Ann. 269, 272.

[19]) Compt. rend. 115, 117.

[20]) Zum Unterschiede von der Claus'schen gleichnamigen und isomeren Base möchte ich die von mir erhaltene Verbindung α-Dimethylcinchonin bezeichnen.

[21]) Ber. 13, 229.

entstehen, während in Wirklichkeit das Trimethylamin abgespaltet wird (s. u.). Sind alle diese Betrachtungen richtig, so müssen sämmtliche drei Produkte der successiven Methylirung bei der Oxydation mit Chromsäure die Cinchoninsäure liefern. Um diese Frage zu beantworten, habe ich eine Reihe von Oxydationsversuchen angestellt, die folgende Resultate ergaben:

Oxydation des Methylcinchonins mit Chromsäure.

Es wurden — ganz genau nach der von Skraup [22]) für Cinchonin angegebenen Vorschrift — 5 g Methylcinchonin in 16 g koncentrirter Schwefelsäure und 200 ccm Wasser gelöst und die Lösung zum Kochen erhitzt. Dann wurden allmählich 11 g Chromsäure — in wässriger Lösung — zugesetzt und nachher unter Ersatz des verdampfenden Wassers noch einige Stunden gekocht. Es sei dabei bemerkt, dass der Anfang der Reaktion, der sich durch Grünfärbung der Lösung charakterisirt, in diesem Falle bedeutend früher eintritt, als das bei der Oxydation des Cinchonins der Fall ist, wo die Grünfärbung, wie Skraup beschreibt, und was ich auch bei der Wiederholung dieses Versuches beobachtete, erst nach einer gewissen Zeit eintritt. Nach 2 bis 3stündigem Kochen wurde das Chrom durch Ammoniak entfernt, und die stark eingedampfte Flüssigkeit ganz genau mit Ammoniak neutralisirt. Mit Kupferacetat fielen dunkle, beinahe schwarze Krystalle aus, welche durch Schwefelwasserstoff zersetzt wurden. Nach zweimaligem Umkrystallisiren, unter Zusatz von Thierkohle, schieden sich schöne Krystalle aus, die bei 250° schmolzen. Nach Skraup schmilzt die Cinchoninsäure bei 252°; aber nur dann, wenn man das Schmelzpunktröhrchen in heisse Schwefelsäure eintaucht; beim langsamen Erhitzen sinkt der Schmelzpunkt um einige Grade.

[22]) Lieb. Ann. 201, 291.

Die so erhaltene Säure giebt mit Kupferacetat dieselben dunkelveilchenblauen Krystalle, welche für die Cinchoninsäure charakteristisch sind. Die Kupferbestimmung des bei 100° getrockneten Salzes ergab folgende Resultate:

0,2681 g Substanz lieferten 0,0530 g Kupferoxyd.

Berechnet für $(C_{10}H_6NO_2)_2Cu$	Gefunden
Cu 15,56 pCt.	15,77 pCt.

Oxydation des Dimethylcinchonins.

Um die Störung der Reaktion durch Chlor zu vermeiden, wurde das Dimethylchlorhydrat mittelst schwefelsauren Silbers in das Sulfat übergeführt. Die Oxydation verlief ebenso, wie die des Methylcinchonins, nur trat hier die Grüntärbung schon nach wenigen Augenblicken Die gebildete Säure schmolz bei 250°

Die Kupferbestimmung des dunkelveilchenblauen Salzes ergab folgende Resultate:

0,0654 g Salz lieferten 0,0130 g Kupferoxyd.

Berechnet für	Gefunden
Cu 15,56 pCt.	15,87 pCt.

Die Oxydation des Methylcinchoninmethylsulfats

ging zwar viel schwerer vor sich, als die des schwefelsauren Dimethylcinchonins, doch hat sich die Lösung nach einer Stunde tief grün gefärbt. Es wurden auch hier reichliche Mengen Cinchoninsäure isolirt. Schmelzpunkt bei 250°. Dunkelveilchenblaues Kupfersalz.

Oxydation des Dimethylcinchoninmethylsulfats.

Die Lösung färbte sich nach Zusatz von wenigen Tropfen Chromsäure sofort grün. Die Dämpfe rochen stechend, aldehydähnlich, und zeigten saure Reaktion: mit fuchsinschwefliger Säure gab das Destillat eine schwache Aldehydreaktion. Die dabei entstandene Säure

wurde durch den Schmelzpunkt, die Krystallform und das Kupfersalz mit der Cinchoninsäure identifizirt.

Versuch, das Cinchonindimethylsulfat mit Chromsäure zu oxydiren.

Dasselbe wurde der Oxydation unterworfen, um sein Verhalten mit demjenigen des von mir erhaltenen Dimethylcinchonins zu vergleichen.

Der Körper erwies sich merkwürdigerweise als sehr widerstandsfähig, denn beim stundenlangen Kochen trat nur ganz unbedeutende Reduktion der Chromsäure ein, während sich am Boden des Kolbens beim Erkalten eine ölige Masse abschied.

Ganz ähnlich verhält sich das Cinchoninmonomethylsulfat.

Eine nähere Untersuchung dieser Erscheinung habe ich nicht ausgeführt.

Durch die angegebenen Oxydationsversuche ist noch ein Beweis geliefert, dass sämmtliche in der Kälte eingeführten Methylgruppen sich an den zweiten Komplex des Cinchonins anlagern.

Ein weiterer Beweis dafür, dass alle drei addirten Methylgruppen sich in demselben Komplexe und zwar am Stickstoffatom desselben befinden, liefert das Verhalten der Dimethylcinchoninhalogenmethylate gegen Alkali, wobei Trimethylamin ziemlich glatt abgespaltet wird.

Abspaltung von Trimethylamin.

Verhalten des Dimethylcinchoninmethyljodids resp. Methylchlorids [23]) gegen kochende Alkalien.

Schon das Jodid wird durch Kochen mit starker Kalilauge unter deutlicher Entwickelung von Trimethylamin zersetzt.

[23]) Die beiden Körper dürfte man wohl analog dem Trimethylconyliumjodid als „Trimethylcinchoniliumjodid" resp. -chlorid bezeichnen.

Besser verwendet man aber das leichter lösliche Chlorid. Dasselbe wird in der Kälte von Kali nicht angegriffen, sondern nur aus der wässrigen Lösung ausgesalzen: das abgeschiedene harzige Oel lässt sich nämlich mit Jodkalium wieder in das Jodid verwandeln. Um die Bildung von Trimethylamin nachzuweisen, wurde folgendes Verfahren angewendet:

In die wässrige Lösung des Chlorids wurde Stangennatron bis zur starken Koncentration eingetragen. Es tritt sofort ein starker Geruch nach Trimethylamin ein, das beim Kochen lebhaft entweicht. Die Dämpfe wurden in verdünnter Salzsäure aufgefangen und das Kochen so lange fortgesetzt, bis die überdestillirende Flüssigkeit nicht mehr Lakmuspapier bläute. Das Destillat wurde nochmals mit Natronlauge gekocht, und die vorgelegte Salzsäure, die nunmehr ganz rein war und keinen Geruch besass, zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Alkohol gelöst, mit Platinchlorid versetzt und der ausgeschiedene Niederschlag aus sehr verdünntem Alkohol umkrystallisirt.

Das Salz hat dieselbe Krystallform und genau denselben Schmelzpunkt wie das Platindoppelsalz des Trimethylamins.

Die Platinbestimmung der im Exsiccator getrockneten Substanz ergab folgende Resultate:

0,1041 g lieferten 0,0385 g Platin.

Berechnet für $[N(CH_3)_3HCl]_2PtCl_4$	Gefunden
Pt 36,87 pCt.	36,98 pCt.

Darstellung der stickstoffärmeren Base.

Die Base schied sich nach einstündigem Kochen des Dimethylcinchoninmethylchlorids mit Kalilauge als eine harte, beinahe schwarze Kruste aus, die von der Lösung getrennt und mit Wasser nachgespühlt wurde.

Durch Lösen in Salzsäure, Fällen mit Natronlauge und Ausschütteln mit Aether wurde eine dunkelgelbe Lösung erhalten. Der letzteren wurde die Base durch Schütteln mit ziemlich starker Salzsäure entzogen und dann mit Alkali wieder in Freiheit gesetzt. Denselben Process wiederholt man drei bis viermal, wodurch die ätherische Lösung hellgelb wird. Nachdem dieselbe mit Chlorcalcium getrocknet ist, hinterbleibt beim Verdunsten ein gelbes zähes Oel, das durch wiederholtes Lösen in Benzol und Fällen mit Ligroin schliesslich in halbfester amorpher Form erhalten wird. Man verliert aber bei dieser Operation soviel Substanz, dass ein grosses Quantum der Base erforderlich ist, um sie auf solche Weise reinigen zu können. Verreibt man die einige Tage stehengelassene Base mit Ligroin, so erhält man auch ein amorphes Produkt: dasselbe verwandelt sich aber wieder in ein Oel, sowie das Ligroin abgegossen ist. Alle möglichen Bemühungen, die Base selbst oder irgend eines von ihren Derivaten in einer reinen amorphen — geschweige in krystallinischer — Form zu erhalten, blieben erfolglos. Sämmtliche Salze sind harzig und schmierig. Zink-, Quecksilber- und Golddoppelsalze haben Eigenschaften, welche zur Untersuchung sehr wenig einladend sind. Nur das Picrat schied sich aus alkoholischer Lösung als schöngelbes amorphes Pulver aus: das Salz liess sich aber nicht reinigen. Auch das Platindoppelsalz konnte ich fassen, indem ich zu der alkoholischen Lösung der Base Platinchlorid zusetzte: aus wässriger Lösung der salzsauren Base fällt das Doppelsalz schmierig aus. Die Base ist sehr leicht löslich in Aether, Alkohol, Benzol, unlöslich in Wasser und Ligroin. In Salzsäure ist sie schwer, in verdünnter Salpetersäure so gut wie gar nicht löslich.

In der Hoffnung, bei der Anwendung anderer Darstellungsmethoden die Base in reinerem Zustande

erhalten zu können, habe ich noch folgende Versuche angestellt.

1. Die wässrige Lösung des Dimethylcinchoninmethylchlorids wurde mit koncentrirter Salzsäure bei 120 bis 130° etwa drei Stunden erhitzt; mit Natronlauge versetzt schied die Lösung eine Base aus, die der auf anderem Wege erhaltenen sehr ähnlich war und bedeutend reiner, als das durch Kochen des Chlormethylats mit Natronlauge entstandene Produkt aussah. Gleichzeitig trat schon in der Kälte der Geruch nach Trimethylamin auf. Die Base bildete sich aber in zu kleinen Mengen.

2. Dimetylcinchoninmethyljodid wurde in wässriger Lösung auf dem Wasserbade mit Silberoxyd versetzt. Es war zu erwarten, dass die quaternäre Ammoniumbase entstehen wird, von der vielleicht beim Kochen sich das Trimethylamin abspalten würde. — Die Lösung färbte sich im Laufe der Reaktion ganz dunkelroth und wurde undurchsichtig. (Das Kochen mit Thierkohle blieb ohne Wirkung.) Es entwickelte sich gleichzeitig ein Trimethylamingeruch. Auf den Wänden des Kolbens, sowie in dem zum Filtriren benutzten Trichter bildete sich ein prachtvoller Silberspiegel, was darauf hinweist, dass das entstehende Produkt stark reducirende Eigenschaften hat.

Ein Versuch, durch Zersetzen des Platindoppelsalzes mit Schwefelwasserstoff die neue Base in reinem Zustande zu erhalten, führte zu keinem Resultat, weil die Verbindung selbst bei Siedehitze durch Schwefelwasserstoff nicht wesentlich zerlegt wird.

Mit Wasserdämpfen ist die Base nicht flüchtig, kann also auch durch diese Operation nicht gereinigt werden.

Um den sicheren Beweis zu erbringen, dass in der neuen Base wirklich nur noch ein Stickstoffatom vorhanden ist, wurde der Platingehalt im Doppelsalze bestimmt.

Als zweisäurige Base vereinigt sich ein Molekül

Cinchonin, sowie seine Homologa mit einem Molekül H_2PtCl_6 zum Doppelsalze. Dagegen müssen zwei Moleküle von der neuen Base, falls sie wirklich nur ein Atom Stickstoff enthält, mit einem Molekül H_2PtCl_6 zur Bildung des Doppelsalzes zusammentreten, was bei Platin einen Unterschied um etwa 5 bis 6 pCt. macht.

Das Platindoppelsalz fällt auf Zusatz von Platinchlorid zu der alkoholischen Lösung der Base in voluminösen Flocken aus. Nach dem Absaugen und Auswaschen mit Alkohol und Aether erscheint es als gelbes amorphes Pulver, das sich durch keine Lösungsmittel reinigen lässt, weil es in denselben fast unlöslich ist. Das Salz schmilzt auch bei 280° nicht, färbt sich aber schon unter dieser Temperatur dunkelbraun.

Die Analyse der exsiccatortrockenen Substanz ergab folgende Werthe:

1. 0,1454 g Substanz lieferten 0,0290 g Platin,
2. 0,0745 „ „ „ 0,0145 „ „

Berechnet für	Gefunden	
$(C_{19}H_{19}NOHCl)_2PtCl_4$	I	II
Pt 20,18 pCt.	19,94	19,46 pCt.

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 1891 bis Februar 1893 in der chemischen Abtheilung des pharmakologischen Instituts zu Berlin ausgeführt. Es sei mir gestattet meinem hochgeehrten Lehrer Herrn Privatdocenten Dr. Freund für seine mir jeder Zeit in zuvorkommendster Weise gewährte Unterstützung, sowie dem Direktor des pharmakologischen Instituts Herrn Geheimrath Prof. Dr. Liebreich für sein freundliches Entgegenkommen meinen innigsten Dank auszusprechen.

Auch ergreife ich gern die Gelegenheit den Herren Dr. Philipp in Berlin und Prof. Melikoff in Odessa für ihr gütiges Interesse herzlichst zu danken.

Thesen.

I.

Das eingehende Studium der Chemie ist für den Arzt ebenso unentbehrlich, wie die gründliche Kenntniss der Anatomie und Physiologie.

II.

Die physiologische Wirkung der Pflanzenalkaloïde ist nicht nur durch die Basicität des Stickstoffatoms, sondern auch durch die ringförmige Schliessung der Atome in der Molekel bedingt.

III.

Die Ablenkung der Polarisationsebene durch den elektrischen Strom kann durch Annahme einer temporären stereochemischen Umlagerung erklärt werden.

Vita.

Natus sum Wladimir Rosenstein Simpheropoli, quod oppidum in peninsula Taurica situm est, a. d. IV. Idus Junias anno MDCCCLXIX patre Jacobo, matre Maria e gente Simonowitsch, quorum curis perpetuis grato cum animo fruor.

Religioni addictus sum mosaicae.

Litterarum elementis in domo parentum meorum institutus, decimum annum agens, Odessae Gymnasium ducis de Richelieu inii, quod per quinque annos frequentavi; postea in urbe natali, post triennium gymnasio absoluto, testimonium maturitatis assecutus sum. Postquam ab anni MDCCCLXXXVIII auctumno per duo semestria Polytechnicum Turicense frequentavi, numero civium almae matris Fridericae Guilelmae Berolinensis adscriptus sum, ubi studiis philosophicis, mineralogicis, physicis, praecipue chemicis me dedi.

Celeberrimorum virorum, quorum scholis interfui, nomina haec sunt:

Du Bois-Reymond, Dilthey, Freund, Friedheim, Hantzsch, Hertwig, Kenngott, Klein, Kundt, Lampe, Liebermann, Liebreich, Pringsheim, Schneebeli†, Schulze, Treadwell, Wichelhaus, Zeller.

Exercitationibus chemicis atque physicis in laboratoriis virorum illustrissimorum Hantzsch, Schneebeli†, Philipp, Rüdorff, Liebreich, Kundt interfui.

Quibus viris optime de me meritis gratias quam maximas ago